

Inhibition de la réponse inflammatoire par le virus de la rougeole

Hormis les signes cliniques classiques – toux, fièvre, et exanthème de couleur rouge caractéristique – la rougeole est souvent associée à une phase d'immunosuppression transitoire mais sévère. Au cours de cette période d'affaiblissement des défenses immunitaires, on note une recrudescence de sur-infections bactériennes et/ou virales aux conséquences souvent lourdes (pneumonie, diarrhée) notamment dans les populations ne bénéficiant pas de couvertures sanitaires et médicales suffisantes. Ainsi, en dépit de campagnes de vaccination, la rougeole engendre aujourd'hui encore un million de morts par an. L'agent étiologique de la rougeole est un virus enveloppé, du genre *Morbillivirus*, dont le génome est un ARN monocaténaire négatif. La nucléocapside est formée du génome viral protégé par la nucléoprotéine (NP) et des protéines P et L impliquées dans la transcription et la réplication du virus. La protéine de matrice M assure l'interface entre la nucléocapside et l'enve-

loppe virale qui est composée de la protéine de fusion (F) et de l'hémagglutinine (HA). Au sein de l'enveloppe virale, la glycoprotéine HA est responsable de l'attachement du virus de la rougeole (VR) à la cellule hôte. A ce jour, deux récepteurs cellulaires du VR ont été identifiés: (1) la protéine CD46 qui interagit avec la glycoprotéine HA de la souche Edmonston (*m/s 2000*, n° 12, p. 1452) et de quelques isolats cliniques [1, 2] et (2) la protéine SLAM (*signaling lymphocyte activation molecule*) ou CDw150 qui interagit avec les souches de laboratoire et la plupart des isolats ([3] et *m/s 2000*, n° 12, p. 1452).

Si les études *in vitro* avaient permis de fournir des informations intéressantes sur les mécanismes impliqués dans l'immunosuppression provoquée par le virus de la rougeole (VR) [4], il nous paraissait important de développer un modèle animal afin d'aborder *in vivo* l'aspect physiopathologique de cette immunosuppression, sur la base des quelques rares observations cliniques décrites chez l'homme.

En effet, dès 1908, le Dr Von Pirquet constatait, chez les patients rougeoleux, une négativité de la réponse aux tests tuberculiques intra-dermiques de réaction d'hypersensibilité retardée. D'autre part, lors de campagnes de vaccination, une inhibition de la réaction d'hypersensibilité de contact aux haptènes, plus connue sous le nom d'eczéma de contact, fut décrite à plusieurs reprises chez des enfants venant d'être vaccinés [5]. Dans ce contexte, nous avons analysé l'effet du VR (souche Edmonston) sur la réaction d'hypersensibilité de contact aux haptènes (dinitrofluorobenzène: DNFB) (*figure 1*) et sur la réaction d'hypersensibilité retardée (protéine d'hémocyanine de patelle: KLH). Dans ces deux types d'hypersensibilité, une seule injection de VR inactivés par les UV (VR-UV), et donc non infectieux, est capable de supprimer l'inflammation [6]. Le fait que le caractère infectieux ne soit pas nécessaire à l'obtention de l'effet immunosuppresseur était en faveur d'un rôle des protéines virales.

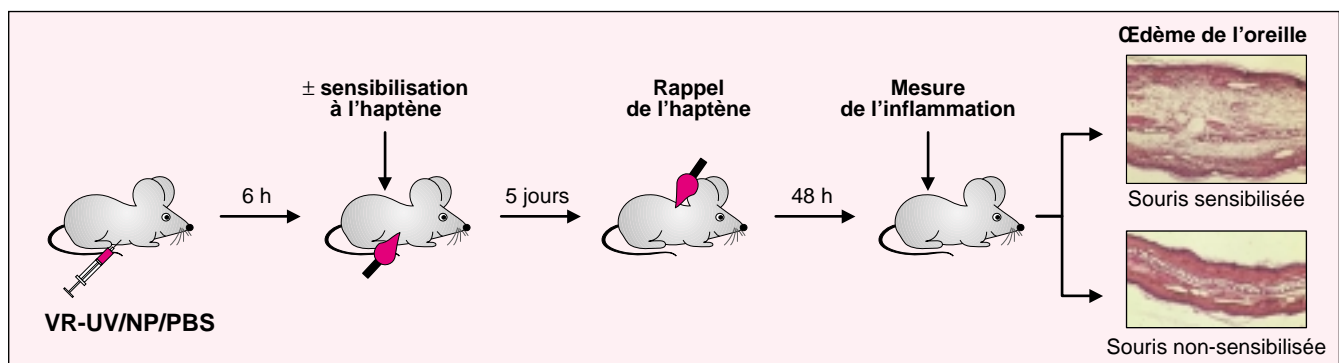


Figure 1. **Protocole expérimental de l'étude *in vivo* de l'effet immunosuppresseur des protéines du virus de la rougeole sur l'hypersensibilité de contact aux haptènes.** La sensibilisation au dinitrofluorobenzène (DNFB) est induite par application, sur le ventre de l'animal, de l'haptène, puis un rappel est effectué 5 jours plus tard au niveau de l'oreille. L'effet sur l'inflammation du virus de la rougeole non infectieux (VR-UV) ou de la nucléoprotéine (NP), injectés avant la phase de sensibilisation, est analysé par mesure du gonflement de l'oreille au cours des 48 h suivant le rappel de l'haptène

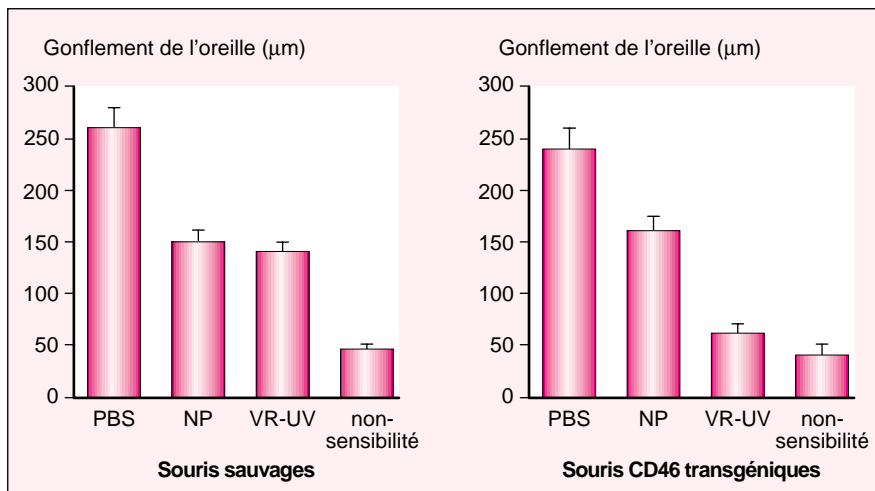


Figure 2. Diminution de la réponse inflammatoire par le virus de la rougeole et la nucléoprotéine. L'administration de VR-UV ou de nucléoprotéine réduit la réponse inflammatoire, en réponse à l'haptène, chez des souris sauvages (à gauche) ou transgéniques pour CD46. Dans le cas de VR-UV, la réduction de l'inflammation est nettement plus importante chez les souris qui expriment CD46, ce qui est en faveur du rôle important de ce récepteur dans l'immunosuppression induite par le virus de la rougeole.

Rôle des glycoprotéines d'enveloppe

Il paraissait logique d'envisager d'abord l'étude du rôle des glycoprotéines d'enveloppe du VR dans la suppression de l'hypersensibilité de contact au DNFB. En effet, par leur localisation au sein de l'enveloppe virale, les glycoprotéines HA et F sont susceptibles d'interagir facilement avec les cellules du système immunitaire. Ainsi, en utilisant des leucocytes isolés de sang humain, le groupe de Ter Meulen [7] a montré qu'il est possible d'inhiber la prolifération des lymphocytes stimulés par un mitogène (PHA) s'ils sont cultivés en présence de leucocytes infectés par le VR mais rendus non infectieux par irradiation. Cet effet immunosuppresseur est strictement dépendant de contacts cellulaires et serait sous le contrôle des glycoprotéines HA et F qui sont exprimées à la surface des cellules infectées. *In vivo*, nous observons que le VR-UV engendre une inhibition de la réponse inflammatoire plus importante chez les souris transgéniques CD46 que chez des souris sauvages (qui n'expriment normalement pas CD46) (*m/s* 2000, n° 12, p. 1452) (figure 2). Ce résultat démontre que

l'interaction HA/CD46 est impliquée dans l'effet immunosuppresseur induit par le VR. Toutefois le fait que le VR-UV inhibe partiellement la réponse inflammatoire, même en l'absence de CD46, suggérerait l'existence d'autres mécanismes associés.

Rôle de la nucléoprotéine (NP)

Des études antérieures (8) avaient permis de montrer que la NP se lie aux RfC (récepteur du fragment Fc des immunoglobulines) de faible affinité et inhibe *in vitro* la production d'anticorps par les lymphocytes B humains. Nos résultats montrent que les préparations virales (VR-UV) injectées *in vivo* contiennent de grandes quantités de NP libre, qui est aussi capable de se lier *in vitro* aux récepteurs RfC des cellules dendritiques et des macrophages de souris. Afin de déterminer le rôle de l'interaction RfC-NP *in vivo* dans l'effet immunosuppresseur du VR, des injections de NP recombinante ont été effectuées. Si une seule injection de NP à des souris sauvages conduit à une suppression de l'inflammation similaire à celle de VR-UV (50%) (figure 2), en revanche ni la NP ni le VR-UV n'exercent d'effet immuno-

suppresseur chez les souris déficientes en RfC (*RfC*^{-/-}), démontrant ainsi que l'interaction RfC-NP est impliquée dans l'effet immunosuppresseur du VR.

Le virus de la rougeole inhibe la fonction des cellules présentatrices de l'antigène

Au cours de l'hypersensibilité de contact liée au DNFB, l'activation des lymphocytes T CD8 est essentielle à l'instauration du processus inflammatoire [9]. Les lymphocytes T CD8, isolés à partir de souris sensibilisées au DNFB et ayant reçu une simple injection de VR-UV, présentent un défaut de prolifération dépendant de l'antigène. Ce défaut est dû à une incapacité des cellules présentatrices d'antigène présentes dans la rate d'induire correctement l'activation des lymphocytes T CD8. Un même effet inhibiteur sur la prolifération de lymphocytes T provenant de souris normales non traitées est observé en utilisant des cellules présentatrices provenant de souris sauvages injectées avec le VR-UV ou la NP. Toutefois, aucun effet inhibiteur n'est observé si les cellules présentatrices sont issues de souris *RfC*^{-/-} immunisées avec de la NP. Ainsi, l'interaction de la NP avec les RfC induit une incapacité des cellules présentatrices d'activer les lymphocytes T CD8 affectant ainsi la réponse inflammatoire.

Parmi les cellules présentatrices d'antigène, les cellules dendritiques sont les seules cellules capables de déclencher l'activation des lymphocytes dans les réactions d'hypersensibilité. Les premiers jours suivant le contact cutané avec l'haptène sont caractérisés par un recrutement massif de cellules dendritiques au niveau des ganglions lymphatiques drainants, et une sécrétion d'IL-12 par ces mêmes cellules. L'IL-12 est une cytokine dite pro-inflammatoire, essentielle à l'activation des lymphocytes impliqués dans l'inflammation. L'injection de VR-UV inhibe la production d'IL-12 par des cellules dendritiques *ex-vivo* chez des souris sauvages, mais n'a aucun effet chez les souris *RfC*^{-/-}. Des expériences de transfert de cellules ont permis de montrer que les cellules dendritiques sont effectivement des acteurs de

l'immunosuppression induite par la préparation VR-UV. Si ces cellules et l'expression des Rfc à leur surface sont indispensables à cet effet immunosuppresseur, il est fort probable que d'autres types cellulaires contribuent à cet effet. Enfin, l'analyse de la production d'IL-12 par des cellules dendritiques provenant soit de souris sauvages, soit de souris *Rfc^{-/-}*, soit de souris transgéniques CD46 montre que l'interaction NP-Rfc est suffisante pour induire un effet immunosuppresseur et que l'interaction HA-CD46 conduit à une majoration de l'intensité et de la durée de l'effet immunosuppresseur provoqué par le VR-UV.

Vers des applications thérapeutiques

Plusieurs observations cliniques font état d'une amélioration de maladies inflammatoires, comme la dermatite atopique, chez des patients atteints de la rougeole [10]. Par ailleurs, avant l'introduction des corticoïdes, l'infection par le virus de la rougeole fut utilisée comme agent thérapeutique dans les syndromes néphrétiques. Ainsi la capacité qu'ont certaines pro-

téines du VR d'inhiber la fonction des cellules dendritiques et à bloquer l'activation des lymphocytes T pourrait avoir un intérêt thérapeutique et ouvrir la voie à l'utilisation de nouveaux peptides immunosuppresseurs pour le traitement de maladies inflammatoires T-dépendantes.

1. Naniche D, Varior-Krishnan G, Cervoni F, *et al.* Human membrane cofactor protein (CD46) acts as a cellular receptor for measles virus. *J Virol* 1993; 67: 6025-32.
2. Manchester M, Eto DS, Valsamakis A, *et al.* Clinical isolates of measles virus use CD46 as a cellular receptor. *J Virol* 2000; 74: 3967-74.
3. Tatsuo H, Ono N, Tanaka K, Yanagi Y. SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus. *Nature* 2000; 406: 893-7.
4. Wild FT, Vidalain PO, Servet-Delprat C, Rabourdin-Combe C. Vers l'éradication de la rougeole ? *Med Sci* 2000; 16: 87-93.
5. Hussey GD, Goddard EA, Hughes J, *et al.* The effect of Edmonston-Zagreb and Schwarz measles vaccines on immune response in infants. *J Infect Dis* 1996; 173: 1320-6.
6. Marie JC, Kehren J, Trescol-Biémont MC, *et al.* Mechanism of measles virus-induced suppression of inflammatory immune responses. *Immunity* 2001; 14: 69-79.
7. Schlender J, Schnorr JJ, Spielhoffer P, *et al.* Interaction of measles virus glycoproteins with the surface of uninfected peripheral blood lymphocytes induces immunosuppression *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 13194-9.

8. Ravanel K, Castelle, C, Defrance T, *et al.* Measles virus nucleocapsid protein binds to FcγRII and inhibits human B cell antibody production. *J Exp Med* 1997; 186: 269-78.
9. Kehren J, Desvignes C, Krasteva M, *et al.* Cytotoxicity is mandatory for CD8⁺ T cell-mediated contact hypersensitivity. *J Exp Med* 1999; 189: 779-86.
10. Boner AL, Valletta EA, Bellanti JA. Improvement of atopic dermatitis following natural measles virus infection. Four case reports. *Ann Allergy* 1985; 55: 605-8.

Julien C. Marie Branka Horvat

Immunité et vaccination, Inserm U. 404, Centre européen de recherche en virologie et immunologie, 21, avenue Tony-Garnier, 69365 Lyon Cedex 07, France.

Jean-François Nicolas Chantal Rabourdin-Combe

Immunobiologie fondamentale et clinique, Inserm U. 503, Centre européen de recherche en virologie et immunologie, 21, avenue Tony-Garnier, 69365 Lyon Cedex 07, France.

GRAND PRIX INSERM 2001 DE LA RECHERCHE MÉDICALE

Le Grand Prix de la recherche médicale, institué en l'an 2000 par la Direction générale et scientifique de l'Inserm pour récompenser, annuellement, le chercheur dont les travaux auront permis les avancées les plus remarquables dans le domaine de la santé, a été décerné pour l'année 2001 au Pr Yves Agid, directeur de l'Unité Inserm 289 depuis 1985. Sous sa direction, l'Unité Inserm 289, axée sur les « mécanismes et conséquences de la mort neuronale », et donc sur les maladies neurodégénératives, s'est intéressée particulièrement à la maladie de Parkinson en en démontrant la complexité : en effet, le déficit dopaminergique de la maladie de Parkinson n'intéresse pas seulement le striatum, mais aussi le système mésocorticolimbique et certaines autres régions des noyaux gris centraux ; d'autre part, l'atteinte du système dopaminergique, bien que prédominante, n'est pas seule en cause, ce qui peut expliquer certaines aggravations observées sous traitement substitutif par la L-dopa. Ces travaux ont permis de mettre en évidence la plasticité neuronale, biochimique et structurale, compensatoire du cerveau, la maladie de Parkinson ne s'exprimant cliniquement qu'au-delà de la destruction d'environ la moitié des neurones dopaminergiques. Ils ont en outre débouché récemment sur la découverte de l'implication de certaines structures comme des régions du tronc cérébral, dans les fonctions cognitives et psychiques dites supérieures.

Dans un domaine plus fondamental, la présence de cellules en apoptose, ou mort cellulaire programmée, a pu être établie dans la maladie de Parkinson, avec le rôle-clé, dans cette neurodégénérescence, avant même le stress oxydatif, d'anomalies mitochondriales, et l'implication probable des cellules gliales jusque-là considérées comme protectrices. La recherche des anomalies génétiques responsables de la maladie a fait éclater la nosographie traditionnelle, en montrant la diversité des causes génétiques de la maladie de Parkinson ; elle débouche actuellement sur une approche post-génomique pour déterminer l'impact des mutations observées sur le dysfonctionnement et la mort cellulaire.

Le besoin et le souci d'une recherche multidisciplinaire, associant étroitement chercheurs fondamentaux et cliniciens, est à l'origine de la création par le Pr Y. Agid, en 1995, du Centre d'Investigation clinique de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière et, en 1997, de l'Institut Fédératif de Recherche des Neurosciences. La Fédération de Neurologie, réunissant récemment les services du Pr Agid et du Pr O. Lyon-Caen, obéit à la même exigence de faciliter la symbiose entre chercheurs et cliniciens, pour un meilleur service rendu aux malades et un enseignement de qualité.

Rappelons que le lauréat 2000 du premier grand Prix Inserm était Arnold Munnich pour ses travaux sur les maladies génétiques de l'enfant.

M. Solignac